



УДК: 615.2

DOI: 10.18413/2658-6533-2019-5-4-0-7

М.В. Цуркан, Е.Т. Жиликова,
Е.Ю. Тимошенко, Д.С. Марцева,
Д.К. Наплеков, В.Э. ИвановаОбоснование состава глазных капель
с витаминами для лечения аллергического
конъюнктивита

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Белгородский государственный национальный исследовательский университет» (НИУ «БелГУ»),
ул. Победы, д. 85, г. Белгород, 308015, Российская Федерация
Автор для переписки: М.В. Цуркан (ts.mary@rambler.ru)

Аннотация

Актуальность: В наши дни достаточно большое количество человек болеют аллергическим конъюнктивитом, при этом, несмотря на достаточный рынок монокомпонентных препаратов, на рынке наблюдается дефицит комбинированных лекарственных средств на основе современных субстанций. **Цель исследования:** Теоретическое обоснование возможности использования водорастворимых витаминов группы В, аскорбиновой кислоты, рутина в качестве субстанций в комбинированных офтальмологических растворах при аллергических конъюнктивитах. **Материалы и методы:** Так как в основе аллергического конъюнктивита лежит воспалительная реакция конъюнктивы, с целью улучшения течения заболевания, рационально введение в состав комбинированного препарата для его лечения компонента, способного повлиять на развитие воспаления по другому механизму действия, отличному от механизма действия основного действующего вещества. В качестве объектов исследования для возможного введения дополнительно противовоспалительного агента в глазные капли для лечения аллергического конъюнктивита нами были рассмотрены растворимые и нерастворимые в воде витамины, обладающие противовоспалительными свойствами: аскорбиновая кислота, рутин, тиамин, рибофлавин, никотиновая кислота, пиридоксин и цианокобаламин. В ходе литературного обзора была подробно рассмотрена растворимость данных витаминов в воде, их стабильность, а также наличие дополнительных свойств, способных повлиять на состояние заболевания и орган зрения в целом. **Результаты:** В ходе исследования было выявлено, что для введения в состав глазных капель на водной основе витаминов В₂, В₃, В₁₂, Р необходимо использование различных технологических приёмов, повышающих их растворимость, так как они обладают плохой растворимостью в воде, и, напротив, введение витаминов С, В₁, В₆ возможно без применения дополнительных технологических приёмов. **Заключение:** В качестве дополнительного противовоспалительного компонента в состав глазных капель на водной основе для лечения аллергического конъюнктивита возможно введение рибофлавина, никотиновой кислоты и цианокобаламина. **Ключевые слова:** аллергический конъюнктивит; витамины; противовоспалительные витамины

Для цитирования: Цуркан МВ, Жиликова ЕТ, Тимошенко ЕЮ, и др. Обоснование состава глазных капель с витаминами для лечения аллергического конъюнктивита. Научные результаты биомедицинских исследований. 2019. Т.5, №4. С. 93-101.

юнктивита. Научные результаты биомедицинских исследований. 2019;5(4): 93-101. DOI: 10.18413/2658-6533-2019-5-4-0-7

Maria V. Tsurkan,
Elena T. Zhilyakova,
Elena Yu. Timoshenko,
Diana S. Martseva,
Denis K. Naplekov,
Veronika E. Ivanova

Feasibility study of the eye drops composition with vitamins for the treatment of allergic conjunctivitis

Belgorod State National Research University,
85 Pobedy St., Belgorod, 308015, Russia

Corresponding author: Maria V. Tsurkan (ts.mary@rambler.ru)

Abstract

Background: Today, quite a lot of people suffer from allergic conjunctivitis, despite the sufficient market of monocomponent medicines, there is a shortage of combined medicines based on modern substances on the market. **The aim of the study:** Theoretical justification of the possibility of using water-soluble B vitamins, ascorbic acid, and rutin as substances in combined ophthalmic solutions for allergic conjunctivitis. **Materials and methods:** Since the inflammatory reaction of the conjunctiva is at the heart of the allergic conjunctivitis, in order to improve the course of the disease, it is rational to introduce into the composition of a combined medicament for its treatment a component that can affect the development of inflammation by another mechanism of action which is different from the mechanism of action of the main active substance. The authors considered soluble and insoluble vitamins with anti-inflammatory properties – ascorbic acid, rutin, thiamine, riboflavin, nicotinic acid, pyridoxine and cyanocobalamin – as research objects for possible introduction of an additional anti-inflammatory agent in the eye drops for the treatment of allergic conjunctivitis. In the literature review, the authors considered in detail the solubility of these vitamins in water, their stability, and the presence of additional properties that could affect the eye in general. **Results:** In the end of the study, it was found that the introduction of vitamins B2, B3, B12, P into the eye drops on the water base requires the use of various techniques that increase their solubility, because they have poor solubility in water, and, conversely, the introduction of vitamins C, B1, B6 is possible without the use of any additional technological methods. **Conclusion:** Riboflavin, nicotinic acid and cyanocobalamin can be used as an additional anti-inflammatory component in the composition of eye drops on a water basis for the treatment of allergic conjunctivitis.

Keywords: allergic conjunctivitis; vitamins; anti-inflammatory vitamins

For citation: Tsurkan MV, Zhilyakova ET, Timoshenko EYu, et al. Feasibility study of the eye drops composition with vitamins for the treatment of allergic conjunctivitis. Research Results in Biomedicine. 2019;5(4):93-101. (In Russian) DOI: 10.18413/2658-6533-2019-5-4-0-7

Введение. На сегодняшний день около 20% населения планеты поражено ал-

лергическим конъюнктивитом различной этиологии [1].

В основе патологии данного заболевания лежит развитие аллергической реакции немедленного или замедленного типа, возникающей в результате сформировавшейся сенсибилизации на определённый для данного организма аллерген. Данными аллергенами могут быть липиды, белки, мукополисахариды, соединения небелковой структуры, а также некоторые низкомолекулярные вещества. Наиболее часто первичный контакт аллергена с организмом, в случае аллергического конъюнктивита, происходит в результате его попадания на слизистую оболочку глаз. В случае возникновения аллергического конъюнктивита, как симптома системной аллергии, аллерген может попасть в организм парентерально, энтерально, ингаляционно, либо через кожу [2].

На развитие и предрасположенность к аллергическому конъюнктивиту оказывают большое влияние факторы риска, среди которых выделяют экологические и географические факторы, генетическую предрасположенность, а также неблагоприятные социально-бытовые условия. Так, вероятность возникновения аллергического конъюнктивита на фоне системной аллергии у ребёнка, оба родителя которого являются аллергиками, составляет 60-70%. Относительно экологических факторов, отмечено, что число людей с аллергическими заболеваниями в городах в 10-20 раз выше, чем в сельской местности, а риск развития аллергических патологий у детей, проживающих вблизи оживлённых автодорог, возрастает на 50% [3-6]. На течение аллергического конъюнктивита может повлиять и качественный состав атмосферного воздуха, который свидетельствует о неблагоприятной экологической ситуации или же о географическом расположении. Так при увеличении в атмосферном воздухе концентрации диоксида азота, наблюдалось увеличение количества обращений с жалобами на аллергический конъюнктивит [7]. Повышенное содержание озона в атмосферном воздухе не только оказывает воздействие на целостность слизистой оболочки глаза, но также и усугубляет те-

чение аллергического конъюнктивита, так как в результате его воздействия будет наблюдаться уменьшение выработки слёзной жидкости, что может стать причиной дополнительного дискомфорта [8].

В зависимости от стадии заболевания, для аллергического конъюнктивита характерны такие симптомы, как: зуд, жжение, слезотечение (как защитная реакция организма, пытающегося удалить инородный аллерген с поверхности глаза), покраснение глаз (в результате расширения сосудистой сетки), отёчность (из-за повышенной проницаемости стенок сосудов и притока жидкости), светобоязнь, в тяжёлых случаях эрозии, различного рода выделения, а также ухудшение остроты зрения [9, 10, 11]. Так, сезонный аллергический конъюнктивит, встречающийся в 91,2% случаев системных поллинозов [12], в тяжёлой форме, представленный в виде атопического кератоконъюнктивита, выражается непосредственным поражением самой роговицы глаз [13]. Также стоит отметить, что при наличии аллергического конъюнктивита повышается риск возникновения близорукости, что несомненно скажется на качестве жизни в целом [14].

Маркетинговые исследования российского фармацевтического рынка лекарственных препаратов для лечения аллергического конъюнктивита показали, что на сегодняшний день для лечения аллергического конъюнктивита преимущественно используют монокомпонентные (77%) глазные капли, нестероидной структуры (69%), с главным компонентом из группы стабилизаторов мембран тучных клеток (41%). Однако отметим, что 63% всех лекарственных средств местного применения являются импортными, а в составе комбинированных препаратов, в качестве антигистаминного компонента, используются субстанции первого поколения [9, 15].

В этой связи **целью исследования** является теоретическое обоснование возможности использования водорастворимых витаминов группы В, аскорбиновой кислоты, рутина в качестве субстанций в комбинированных офтальмологических

растворах при аллергических конъюнктивитах.

Методы исследования. Статистический, аналитический, сегментационный.

Результаты и их обсуждение. Учитывая тот факт, что в развитии патологии аллергического конъюнктивита лежит воспаление слизистой оболочки глаз в результате повторного воздействия аллергена, рационально использование терапии влияющей не только на гистаминную составляющую, но и на развитие воспаления в целом.

При разработке состава и технологии офтальмологических растворов основной технологической характеристикой является растворимость действующих веществ, в данном случае витаминов, в воде.

В качестве возможного противовоспалительного агента нами были рассмотрены растворимые и нерастворимые в воде витамины, обладающие противовоспалительными свойствами, в связи с их влиянием на эффекты медиаторов воспаления. Данная группа была выбрана также по причине возможного дополнительного положительного воздействия на орган зрения в целом [16, 17].

К группе водорастворимых витаминов относятся аскорбиновая кислота, рутин, кроме того витамины группы В: тиамин, рибофлавин, никотиновая кислота, пиридоксин и цианокобаламин.

В комплексной противовоспалительной терапии известно совместное назначение витаминов С (аскорбиновая кислота) и Р (рутин). Они, уплотняя сосудистую клетку, уменьшают экссудацию, а также способствуют регенерации тканей. На ряду с противовоспалительным действием рутина проявляет антиоксидантные свойства, однако учитывая низкую растворимость в воде, рутин может создать дополнительные трудности при введении его в состав глазных капель на водной основе [18, 19].

Отдельного внимания заслуживает витамин В₂ (рибофлавин). Его противовоспалительный механизм действия отличается от механизмов других противовоспалительных витаминов. В то время, как

механизм противовоспалительного действия тиамина, никотиновой кислоты, пиридоксина и цианокобаламина основан на их воздействии на медиаторы воспаления. Рибофлавин в качестве ингибитора протеаз гасит воспаление путем восстановления провоспалительных цитокинов, обеспечивающих мобилизацию воспалительного ответа, а также ограничивающие развитие воспаления [20]. Вместе с противовоспалительным действием он может улучшить состояние больного в целом. Принимая активное участие в процессах клеточного дыхания и способствуя поглощению клетками кислорода он снижает усталость глаз, а также способствует регенерации глаза при повреждении. Дополнительным положительным эффектом рибофлавина является то, что он играет определённую роль в предотвращении катаракты и улучшает состояние органа зрения в целом [4, 21].

На ряду с противовоспалительным эффектом тиамин (витамин В₁) обладает противозудным и гипосенсибилизирующим действием, однако врачи сталкиваются с проблемой частого развития аллергических реакций при его использовании. Этот побочный эффект очень важен, так как в случае введения тиамина в состав глазных капель будет непосредственный контакт с конъюнктивой, а допустить повторной аллергии ни в коем случае нельзя [22].

Витамин В₃ оказывает противовоспалительное и антиоксидантное действие, однако он также расширяет мелкие сосуды и вызывает сухость слизистой оболочки глаз, что вызовет дополнительный дискомфорт при лечении любого воспалительного заболевания глаз [23].

Витамины В₆ и В₁₂ обладают сходным противовоспалительным действием. Отметим, что при применении витамина В₆ следует строго следить за дозировками, так как использование высоких терапевтических доз может привести к такому отрицательному эффекту, такому как, чувство «песка» в глазах. Избежать проявления данного побочного эффекта можно путём

добавления рибофлавина (витамин В₂) [18].

Цианокобаламин (витамин В₁₂), помимо противовоспалительного и антиоксидантного действия так же способен повышать неспецифическую сопротивляемость к бактериальным инфекциям, что является положительным эффектом в терапии аллергического конъюнктивита. Вместе с тем отметим, что цианокобаламин является единственным представите-

лем своей группы, который подавляет продукцию Т-лимфоцитов, продуцирующих медиаторы воспаления, в то время как остальные водорастворимые витамины действуют лишь непосредственно на медиаторы воспаления [24, 25].

Однако при использовании цианокобаламина следует учитывать, что он способен к кумуляции, поэтому необходим четкий контроль дозировок при его использовании [18].

Таблица

Растворимость в воде витаминов с противовоспалительной активностью

Table

Water solubility of vitamins with anti-inflammatory activity

Растворимость	Легко растворим	Умеренно растворим	Мало растворим	Практически нерастворим
Примерное количество воды (мл), необходимое для растворения 1 г вещества	от 1 до 10 включительно	от 30 до 100 включительно	от 100 до 1000 включительно	более 10 000
Витамины	Витамин С (аскорбиновая кислота)	Витамин В ₃ (никотиновая кислота)	Витамин В ₂ (рибофлавин)	Витамин Р (рутин)
	Витамин В ₁ (тиамин)	Витамин В ₁₂ (цианокобаламин)		
	Витамин В ₆ (пиридоксин)			

Говоря о растворимости витаминов в воде, речь идёт об условном разделении витаминов на водо- и жирорастворимые [18, 26]. Действительная степень растворимости витаминов, в соответствии с показателями растворимости в Государственной Фармакопее XIII-го издания и информацией о растворимости данных витаминов из Государственной Фармакопее XII-го издания представлена в таблице 1 «Растворимость в воде витаминов с противовоспалительной активностью».

Из таблицы 1 следует, что для введения субстанций никотиновой кислоты, цианокобаламина, рибофлавина или рутина в состав водного раствора, необходимо увеличивать их растворимость. Для этого используют такие методы как: диспергирование, введение солюбилизующих агентов, включение веществ в комплексы.

Известно увеличение растворимости рутина в воде путём создания моно- или бикомпонентных твёрдых дисперсий с носителем в качестве высокодисперсной твёрдой фазы [27].

Также при использовании данных витаминов в составе глазных капель на водной основе, немаловажным показателем также является стабильность. Рутин, никотиновая кислота и пиридоксин устойчивы к действию кислот и щелочей, причём никотиновая кислота способна сохранять свою биологическую активность даже после кипячения и автоклавирования, а рибофлавин и тиамин разрушаются в щелочных растворах, особенно при нагревании, но стабильны в кислых водных растворах [18].

Известно, что субстанция аскорбиновой кислоты является достаточно устойчи-

вым соединением, однако её водные растворы в присутствии воздуха, особенно в щелочной или кислой среде, быстро окисляются [28, 29].

В свою очередь, стоит отметить, что субстанция цианокобаламина разрушается под действием окислителей, восстановителей и света, при этом водные растворы цианокобаламина с рН 4,0-7,0 достаточно устойчивы. Так как оптимальное значение рН глазных капель равно 7,0 это позволяет сделать вывод о стабильности данного витамина при введении его в состав глазных капель [30, 31].

Заключение. На основании изученных данных установлено, что использование витаминов С, В₁, В₆ в офтальмологических растворах возможно. Для создания составов глазных капель с витаминами В₂, В₃, В₁₂, Р необходима разработка технологии увеличения их растворимости.

В отношении данной статьи не было зарегистрировано конфликта интересов.

Список литературы

1. Recent Patents and Emerging Therapeutics in the Treatment of Allergic Conjunctivitis / G.P. Mishra [et al.] // Author manuscript. 2011. Vol. 5(1). P. 26-36. DOI: <https://doi.org/10.2174/187221311794474883>
2. Медуница Е.Н. Комплексная терапия аллергических проявлений в период обострения // Медицинский совет. 2015. N 7. С. 59-63.
3. Смирнова С.В., Таптыгина Е.В., Бронникова Е.П. Аллергия и псевдоаллергия: экологические аспекты географической патологии // Экология человека. 2017. N 7. С. 3-10.
4. Халимов А.Р. Прекорнеальная плёнка рибофлавина в системе ультрафиолетового кросслинкинга роговицы. Ex-vivo исследование // Медицинский вестник Башкортостана. 2017. Т. 12, N 1(67). С. 65-67.
5. The Impact of Family History of Allergy on Risk of Food Allergy: A Population-Based Study of Infants / J.J. Koplin [et al.] // International Journal of Environmental Research and Public Health. 2011. N 10. P. 5364-5377. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijerph10115364>
6. The Cohort for Childhood Origin of Asthma and allergic diseases (COCOA) study: design, rationale and methods / Y. Yang [et al.] // BMC Pulmonary Medicine. 2014. Vol. 109. P. 14. DOI: <https://doi.org/10.1186/1471-2466-14-109>
7. Ambient air pollution, weather changes, and outpatient visits for allergic conjunctivitis: A retrospective registry study [Electronic] / J. Hong [et al.] // Scientific Reports. 2016. N 6. URL: <https://www.nature.com/articles/srep23858> (accessed 27 March 2018).
8. Effects of Exposure to Ozone on the Ocular Surface in an Experimental Model of Allergic Conjunctivitis / H. Lee [et al.] // PLoS One. 2017. Vol. 12(2). P. e0173328. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0173328>
9. Цуркан М.В., Марцева Д.С. Маркетинговый анализ лекарственных препаратов для лечения аллергического конъюнктивита // Национальный фармацевтический университет. 2017. N 3. С. 348-350.
10. Ackerman St., Smith L.M., Gomes P.J. Ocular itch associated with allergic conjunctivitis: latest evidence and clinical management // Therapeutic Advances in Chronic Disease. 2016. Vol. 7(1). P. 52-67. DOI: <https://doi.org/10.1177/2040622315612745>
11. Effects of vernal and allergic conjunctivitis on severity of keratoconus / A.K. Cingu [et al.] // International Journal of Ophthalmology. 2013. Vol. 6(3). P. 370-374. DOI: [10.3980/j.issn.2222-3959.2013.03.21](https://doi.org/10.3980/j.issn.2222-3959.2013.03.21)
12. Нарзикулова К.И., Кодирова Ш.Р., Абдуллаева Г.Д. Сравнительная оценка эффективности препарата Паллада при лечении аллергических конъюнктивитов // Вестник совета молодых учёных и специалистов Челябинской области. 2016. Т. 4, N 3(14). С. 67-69.
13. γδ T Cells Are Required for Maximal Expression of Allergic Conjunctivitis / N.J. Reyes [et al.] // Investigative ophthalmology & visual science. 2011. Vol. 52(5). P. 2211-2216.
14. Allergic Conjunctivitis-induced Retinal Inflammation Promotes Myopia Progression / Ch.-Ch. Wei [et al.] // EbioMedicine. 2018. N 28. P. 274-286. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2018.01.024>
15. Цуркан М.В., Жиякова Е.Т. Обоснование разработки состава офтальмологического лекарственного средства для лечения аллергического конъюнктивита // Национальный фармацевтический университет. 2017. N 2. С. 218-222.
16. Строков И.А., Дроконова О.О., Ахмеджанова Л.Т. Комбинированная терапия боли в спине витаминами группы В и нестероидными противовоспалительными средствами //

Медицинский совет. 2013. N 12. С. 34-37.

17. Effect of Diclofenac with B Vitamins on the Treatment of Acute Pain Originated by Lower-Limb Fracture and Surgery [Electronic] / H.A. Ponce-Monter [et al.] // Pain Res Treatment. 2012. URL: www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3206375 (accessed 27 March 2018).

18. Бременер С.М. Витамины и их клиническое применение. Москва: Медицина, 1966. С. 50-240.

19. Оценка стабильности фенольных соединений и флавоноидов в лекарственных растениях в процессе их хранения / З.А. Темердашев [и др.] // Химия растительного сырья. 2011. N 4. С. 193-198.

20. Dey S., Bishayi B. Riboflavin along with antibiotics balances reactive oxygen species and inflammatory cytokines and controls Staphylococcus aureus infection by boosting murine macrophage function and regulates inflammation // Journal of Inflammation. 2016. N 36. P. 13. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12950-016-0145-0>

21. Динамика содержания рибофлавина во влаге передней камеры глаза кролика при трансэпителиальном насыщении роговицы / М.М. Бикбов [и др.] // Медицинский вестник Башкортостана. 2013. N 8(4). С. 58-61.

22. Kennedy D.O. B Vitamins and the Brain: Mechanisms, Dose and Efficacy – A Review // Nutrients. 2016. Vol. 8(2). P. 68-97. DOI: <https://doi.org/10.3390/nu8020068>

23. Niacin Inhibits Vascular Inflammation via Downregulating Nuclear Transcription Factor- κ B Signaling Pathway [Electronic] / Y. Si [et al.] // Hindawi Publishing Corporation: Mediators of Inflammation. 2014. Article ID 263786. URL: <https://www.hindawi.com/journals/mi/2014/263786/abs/> (accessed 27 March 2018). DOI: 10.1155/2014/263786

24. Anti-nociceptive and Anti-inflammatory Effects of Cyanocobalamin (Vitamin B12) Against Acute and Chronic Pain and Inflammation in Mice / H. Hosseinzadeh [et al.] // Arzneimittelforschung. 2012. Vol. 62(7). P. 324-329. DOI: 10.1055/s-0032-1311635

25. Monajjemzadeh F., Zakeri-Milan P., Valizadeh Effects of Formulation Variables and Storage Conditions on Light Protected Vitamin B₁₂ Mixed Parenteral Formulations // Advanced Pharmaceutical Bulletin. 2014. Vol. 4(4). P. 329-338. DOI: 10.5681/apb.2014.048

26. Быковченко И. Витаминная пробле-

ма и её решение // Ремедиум. 2013. N 10. С. 42-45.

27. Изучение растворимости рутина из твёрдых дисперсий / И.В. Ковальский [и др.] // Химико-фармацевтический журнал. 2013. Т. 47, N 11. С. 42-45.

28. Зайченко А.В., Лыткин Д.В., Коваленко Е.Н. Фармацевтическое основание комбинации действующих и вспомогательных веществ в составе препарата Мильгамма® ампулы // Международный неврологический журнал. 2015. N 1(71). С. 106-109.

29. Monajjemzadeh F., Zakeri-Milan P., Valizadeh Effects of Formulation Variables and Storage Conditions on Light Protected Vitamin B₁₂ Mixed Parenteral Formulations // Advanced Pharmaceutical Bulletin. 2014. Vol. 4(4). P. 329-338. DOI: 10.5681/apb.2014.048

30. Шнайдман Л.О. Производство витаминов. Москва: Пищевая промышленность, 1973. С. 237-242.

31. Chemical stability study of vitamins thiamine, riboflavin, pyridoxine and ascorbic acid in parenteral nutrition for neonatal use / D.O. Ribeiro [et al.] // Nutrition Journal. 2011. N 10. P. 47-55. DOI: <https://doi.org/10.1186/1475-2891-10-47>

References

1. Mishra GP, Tamboli V, Jwala J, Mitra AK. Recent Patents and Emerging Therapeutics in the Treatment of Allergic Conjunctivitis. Author manuscript. 2011;5(1):26-36. DOI: <https://doi.org/10.2174/187221311794474883>

2. Medunitsyna EN. [Complex therapy of allergic manifestations in the period of exacerbation]. Meditsinskii sovet. 2015;7:59-63. Russian.

3. Smimova SV, Tapygina EV, Bronnikova EP. [Allergy and pseudo-allergy: ecologic aspects of geographic pathology]. Ekologiya che-loveka. 2017;7:3-10. Russian.

4. Khalimov AR. [Riboflavin film in UV corneal cross-linking. ex vivo study]. Meditsinskii vestnik Bashkortostana. 2017;12(1(67)):65-65. Russian.

5. Koplin JJ, Allen KJ, Gurrin LC, et al. The Impact of Family History of Allergy on Risk of Food Allergy: A Population-Based Study of Infants. International Journal of Environmental Research and Public Health. 2011;10:5364-5377. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijerph10115364>

6. Yang H, Lee S, Suh DI, et al. The Cohort for Childhood Origin of Asthma and allergic diseases (COCOA) study: design, rationale and

methods. BMC Pulmonary Medicine. 2014;109:14. DOI: <https://doi.org/10.1186/1471-2466-14-109>

7. Hong J, Zhong T, Li H, et al. Ambient air pollution, weather changes, and outpatient visits for allergic conjunctivitis: A retrospective registry study. Scientific Reports [Internet]. 2016 [cited 2018 March 27];6. Available from: <https://www.nature.com/articles/srep23858>.

8. Lee H, Kim EK, Kim HY, et al. Effects of Exposure to Ozone on the Ocular Surface in an Experimental Model of Allergic Conjunctivitis. PLoS One. 2017;12(2):e0173328. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0173328>.

9. Tsurkan MV, Martseva DS. [Marketing analysis of medicines for the treatment of allergic conjunctivitis]. Natsionalnyi farmatsevtichnyi universitet. 2017;3:348-350. Russian

10. Ackerman St, Smith LM, Gomes PJ. Ocular itch associated with allergic conjunctivitis: latest evidence and clinical management. Therapeutic Advanced in Chronic Disease. 2016;7(1):52-67. DOI: <https://doi.org/10.1177/2040622315612745>

11. Cingu AK, Cinar Ya, Turkcu FM, et al. Effects of vernal and allergic conjunctivitis on severity of keratoconus. International Journal of Ophthalmology. 2013;6(3):370-374. DOI: [10.3980/j.issn.2222-3959.2013.03.21](https://doi.org/10.3980/j.issn.2222-3959.2013.03.21)

12. Narzikulova KI, Kodirova ShR, Abdullaeva GD. [Comparative assessment of efficiency of pallada preparation in the treatment of allergic conjunctivitis]. Vestnik soveta molodykh uchenykh i spetsialistov Cheliabinskoi oblasti. 2016;4(3(14)):67-69. Russian.

13. Reyes NJ, Mayhew E, Chen PW, et al. $\gamma\delta$ T Cells Are Required for Maximal Expression of Allergic Conjunctivitis. Investigative ophthalmology & visual science. 2011;52(5):2211-2216.

14. Wei Ch-Ch, Kung Yung-J, Sheng ChCh, et al. Allergic Conjunctivitis-induced Retinal Inflammation Promotes Myopia Progression. EbioMedicine. 2018;28:274-286. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2018.01.024>

15. Tsurkan MV, Zhilyakova ET. [Rationale for the development of the composition of the ophthalmic medicament for the treatment of allergic conjunctivitis]. Natsionalnyi farmatsevtichnyi universitet. 2017;2:218-222. Russian.

16. Stokov IA, Drokonova OO, Akhmedzhanova LT. [Combination therapy of back pain with B vitamins and non-steroidal anti-inflammatory drugs]. Meditsinskii sovet. 2013;12:34-37. Russian.

17. Ponce-Monter HA, Ortiz MI, Garza-Hernandez AF, et al. Effect of Diclofenac with B Vitamins on the Treatment of Acute Pain Originated by Lower-Limb Fracture and Surgery. Pain Res Treatment [Internet]. 2012 [cited 2018 March 27]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3206375>.

18. Bremener SM. [Vitamins and their clinical application]. Moscow: Meditsina; 1966. Russian.

19. Temerdashev ZA, Frolova NA, Tsiupko TG, et al. [Estimation of the stability of phenolic compounds and flavonoids in herbs during storage]. Khimiia rastitelnogo syrya. 2011;4:193-198. Russian.

20. Dey S, Bishayi B. Riboflavin along with antibiotics balances reactive oxygen species and inflammatory cytokines and controls Staphylococcus aureus infection by boosting murine macrophage function and regulates inflammation. Journal of Inflammation. 2016;36:13. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12950-016-0145-0>

21. Bikbov MM, Khalimov AR, Bikbova GM, et al. [Dynamics of the riboflavin content in the moisture of the anterior chamber of the rabbit eye with transepithelial saturation of the cornea]. Meditsinskii vestnik Bashkortostana. 2013;8(4):58-61. Russian.

22. Kennedy DO. B Vitamins and the Brain: Mechanisms, Dose and Efficacy – A Review. Nutrients. 2016;8(2):68-97. DOI: <https://doi.org/10.3390/nu8020068>

23. Si Y, Zhang Y, Zhao J, et al. Niacin Inhibits Vascular Inflammation via Downregulating Nuclear Transcription Factor- κ B Signaling Pathway. Hindawi Publishing Corporation: Mediators of Inflammation [Internet]. 2014 [cited 2018 March 27]; Article ID 263786. Available from: <https://www.hindawi.com/journals/mi/2014/263786/abs/>. DOI: [10.1155/2014/263786](https://doi.org/10.1155/2014/263786)

24. Hosseinzadeh H, Moallem SA, Moshiri M, Samavazi MS, Etemad L. Antinociceptive and Anti-inflammatory Effects of Cyanocobalamin (Vitamin B12) Against Acute and Chronic Pain and Inflammation in Mice. Arzneimittelforschung. 2012;62(07):324-329. DOI: [10.1055/s-0032-1311635](https://doi.org/10.1055/s-0032-1311635)

25. Yamashiki M, Nishimura A, Kosaka Y. Effects of methylcobalamin (vitamin B₁₂) on vitro cytokine production of peripheral blood mononuclear cells. J Clin Lab Immunol. 1992;37(4):173-182.

26. Bykovchenko I. [Vitamin problem and

its solution]. *Remedium*. 2013;10:42-45. Russian.

27. Kovalskiy IV, Krasnyuk II, Krasnyuk II (j), et al. [A study of the solubility of rutin from solid dispersions]. *Khimiko-Farmatsevticheskii Zhurnal*. 2013;47(11):42-45. Russian.

28. Zaichenko AV, Lytkin DV, Kovalenko EN. [Pharmaceutical feasibility for the combinations of active ingredients and excipients contained in Milgamma® Ampules]. *Mezhdunarodnyi nevrologicheskii zhurnal*. 2015;1(71):106-109. Russian.

29. Monajjemzadeh F, Zakeri-Milan P, Valizadeh H. Effects of Formulation Variables and Storage Conditions on Light Protected Vitamin B₁₂ Mixed Parenteral Formulations. *Advanced Pharmaceutical Bulletin*. 2014;4(4):329-338. DOI: 10.5681/apb.2014.048

30. Shnaydman LO. [Production of vitamins]. Moscow: Pishchevaya promyshlennost; 1973. Russian.

31. Ribeiro DO, Pinto DC, Mauricio L, et al. Chemical stability study of vitamins thiamine, riboflavin, pyridoxine and ascorbic acid in parenteral nutrition for neonatal use. *Nutrition Journal*. 2011;10:47-55. DOI:

<https://doi.org/10.1186/1475-2891-10-47>

Информация об авторах

Мария Викторовна Цуркан, студентка 5 курса по направлению подготовки 33.05.01 Фармация, ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», E-mail: ts.mary@rambler.ru.

Елена Теодоровна Жиликова, доктор фармацевтических наук, профессор, заведующая кафедрой фармацевтической технологии, ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», E-mail: ezhilyakova@bsu.edu.ru.

Елена Юрьевна Тимошенко, старший преподаватель кафедры фармацевтической технологии, ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», E-mail: timoshenko@bsu.edu.ru.

Диана Сергеевна Марцева, аспирантка третьего года обучения по направлению подготовки 33.06.01 Фармация, образовательная программа: Технология получения лекарств, ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», E-mail: martseva@bsu.edu.ru.

Денис Константинович Наплеков, аспирант второго года обучения по направлению подготовки 33.06.01 Фармация, образовательная программа: Технология получения лекарств, ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», E-mail: 783767@bsu.edu.ru.

Вероника Эдуардовна Иванова, аспирант первого года обучения по направлению подготовки 33.06.01 Фармация, образовательная программа: Технология получения лекарств, ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», E-mail: ivanova_v@bsu.edu.ru.

Information about the authors

Maria V. Tsurkan, 5th-year Student of the Direction 33.05.01 Pharmacy, Belgorod State National Research University, E-mail: ts.mary@rambler.ru.

Elena T. Zhilyakova, Doctor of Pharmaceutical Sciences, Professor, Head of the Department of Pharmaceutical Technology, Belgorod State National Research University, E-mail: ezhilyakova@bsu.edu.ru.

Elena Yu. Timoshenko, Senior Lecturer of the Department of Pharmaceutical Technology, Belgorod State National Research University, E-mail: timoshenko@bsu.edu.ru.

Diana S. Martseva, 3^d-year Post-graduate Student of the Direction 33.06.01 Pharmacy, Educational Program: Technology of Pharmaceutical Manufacturing, Belgorod State National Research University, E-mail: martseva@bsu.edu.ru.

Denis K. Naplekov, 2^d-year Post-graduate Student of the Direction 33.06.01 Pharmacy, Educational Program: Technology of Pharmaceutical Manufacturing, Belgorod State National Research University, E-mail: 783767@bsu.edu.ru.

Veronika E. Ivanova, 1st-year Post-graduate Student of the Direction 33.06.01 Pharmacy, Educational Program: Technology of Pharmaceutical Manufacturing, Belgorod State National Research University, E-mail: ivanova_v@bsu.edu.ru.

Статья поступила в редакцию 22 апреля 2019 г.
Receipt date 2019 April 22.

Статья принята к публикации 21 августа 2019 г.
Accepted for publication 2019 August 21.